

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSÄMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058268 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/52**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, A61P 3/00, 3/02, A23L 1/30 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014262

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Dezember 2003 (15.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 60 263.8 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BIOCERATES LIFE SCIENCES GMBH [AT/AT]; Inrain 66, A-6020 Innsbruck (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MUNTAU-HEGER, Ania [DE/DE]; Kobellstrasse 2, 80336 München (DE). ROSCHER, Adelbert, A. [AT/DE]; Westerholzstrasse 16, 81245 München (DE).

(74) Anwalt: WINTER BRANDL FÜRNISS HÜBNER RÖSS KAISER POLTE - PARTNERSCHAFT; Patent- und Rechtsanwaltskanzlei, Alois-Steinecker-Strasse 22, 85354 Freising (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 30. September 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF VON TETRAHYDROBIOPTERINE DERIVATIVES IN THE TREATMENT AND NUTRITION OF PATIENTS WITH AMINO ACID METABOLIC DISORDERS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROBIOPTERINDERIVATEN ZUR BEHANDLUNG UND ERNÄHRUNG VON PATIENTEN MIT AMINOSÄURESTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of tetrahydrobiopterine and the derivatives thereof in the production of a medicament to improve protein tolerance for the treatment of diseases arising from an amino acid metabolic disorder, e.g. hyperphenylalaninemia. The invention also relates to a composition which contains tetrahydrobiopterine or derivatives thereof in addition to a special mixture of amino acids. The invention can, for instance, be used as a food which is low in phenylalanine in the complete nutrition of hyperphenylalaninemic patients. Tests carried out within the context of said invention revealed that by treating patients who had phenylalanine concentrations of more than 200 µmol/l in their blood with tetrahydrobiopterine, it was possible to reduce the concentrations of phenylalanine by 37 % to 92 %.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Tetrahydrobiopterin und seinen Derivaten zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Proteintoleranz zur Behandlung von Erkrankungen als Folge eines gestörten Aminosäurestoffwechsels, z.B. der Hyperphenylalaninämie. Die Erfindung betrifft ferner eine Zusammensetzung, welche Tetrahydrobiopterin oder Derivate davon sowie eine spezielle Aminosäuremischung enthält. Diese kann beispielsweise als phenylalaninarmes Spezialnahrungsmittel zur vollständigen Ernährung von hyperphenylalaninämischen Patienten eingesetzt werden. Bei den Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich herausgestellt, dass durch Tetrahydrobiopterin-Behandlung von Patienten, die Phenylalaninkonzentrationen über 200 µmol/l im Blut aufwiesen, sich deren Phenylalaninkonzentrationen um 37 bis 92 % reduzierten.

WO 2004/058268 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14262A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/52 A61P3/00 A61P3/02 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JAPANESE COLLABORATIVE STUDY GROUP OF TETRAHYDROBIOPTERIN-RESPONSIVE PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFIC: "A nation-wide study of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan"</p> <p>JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE, vol. 24, no. Supplement 1, July 2001 (2001-07), page 28, XP008029344 39th Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; Prague, Czech Republic; September 04-07, 2001 ISSN: 0141-8955 the whole document</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-12, 44

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

16 April 2004

12.08.2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14262

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANAKA Y ET AL: "On-off phenomenon in a child with tetrahydrobiopterin deficiency due to 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency (BH4 deficiency)" EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS 1989 GERMANY, vol. 148, no. 5, 1989, pages 450-452, XP008029347 ISSN: 0340-6199 page 452, column 2, paragraph 2 - paragraph 3	1-12,44
A	FURUKAWA, Y. ET AL: "Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia" NEUROLOGY (1999), 53(5), 1032-1041, XP008029137 page 1039, column 1, paragraph 2 page 1040, column 1, paragraph 2	1-12,44
X	MILLER, L. ET AL: "Role of hydroxylase cofactor in regulating dopamine synthesis: relevance to neurological disorders" DOPAMINERGIC SYST. THEIR REGUL., [PROC. SYMP.] (1986), MEETING DATE 1984, 471-3. EDITOR(S): WOODRUFF, GEOFFREY N.;POAT, J. A.; ROBERTS, PETER J. PUBLISHER: VCH, WEINHEIM, FED. REP. GER., XP008029132 abstract page 472, paragraph 2	1-12,44
X	DISSING I C ET AL: "TETRAHYDROBIOPTERIN AND PARKINSON'S DISEASE" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, vol. 79, no. 6, 1989, pages 493-499, XP008029335 ISSN: 0001-6314 page 493, column 1, line 1 - column 2, line 14	1-13,44
X	US 4 778 794 A (HAYASHI OSAMU ET AL) 18 October 1988 (1988-10-18) page 3, paragraph 4 - paragraph 6	1-18,24, 25
X	US 2002/052374 A1 (MOSER RUDOLF ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) example 10 claims 1,45,46	14-18
X	WO 95/13803 A (CORNELL RES FOUNDATION INC) 26 May 1995 (1995-05-26) page 14, paragraph 1 page 7, paragraph 3 page 32, paragraph 4	1-14,44
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14262

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HEITZER: "tetrahydrobiopterin improves..." DIABETOLOGIA, vol. 43, pages 1435-1438, XP001189711 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14262

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-18, 20-25, 44 (partly)

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14262

PCT/ISA/210

Continuation of Box I.2

Claims No. :-

Claims 1-13 and 44 for a second medical indication are not admissible under EPC Article 84. The therapeutic application is functionally defined by an action mechanism ("diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions caused by the reduced cellular availability of catecholamines", "use as chaperone"), and this does not permit a practical use in the form of a defined, actual therapy of a pathological disorder (disease) (C-IV, 4.2).

This objection could be overcome either by including in the claims a list of the pathological disorders (diseases) mentioned in the application or by supplying proof that means are available to help a person skilled in the art to ascertain what further disorders are covered by the functional definition (C-III, 6.5).

In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, namely the parts that relate to orthostatic hypotension and muscular dystonia.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

Continuation of Box II

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-18, 20-25, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions caused by the reduced cellular availability of catecholamines, in particular orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome) and muscular dystonia, and their pharmaceutical compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14262

2. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely neurotransmitter disorders, in particular schizophrenia

3. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely phenylketonuria

4. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely skin pigmentation disorders, in particular vitiligo

5. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions caused by the reduced cellular availability of dopamine or serotonin resulting from tyrosine hydroxylase or tryptophan hydroxylase deficiency, in particular parkinsonism, depressive diseases, dystonic movement disorders

6. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions with reduced NO synthase activity, such as endothelial dysfunction

7. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions with reduced NO synthase activity, such as reduced immunity to infection

8. Claims: 13-18, 20-25 (partially), 19, 26-42

foodstuff supplements which contain tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin, except for the above-mentioned pharmaceutical compositions

9. Claim: 43

diagnostic means for diagnosing tetrahydrobiopterin sensitivity

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14262

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4778794	A	18-10-1988	JP	1715473 C	27-11-1992	
			JP	3080127 B	24-12-1991	
			JP	61277618 A	08-12-1986	
			AT	73331 T	15-03-1992	
			DE	3684190 D1	16-04-1992	
			EP	0209689 A2	28-01-1987	
			US	4920122 A	24-04-1990	
<hr/>						
US 2002052374	A1	02-05-2002	US	2003216400 A1	20-11-2003	
<hr/>						
WO 9513803	A	26-05-1995	US	5877176 A	02-03-1999	
			AU	1038595 A	06-06-1995	
			CA	2176143 A1	26-05-1995	
			EP	0729355 A1	04-09-1996	
			JP	9505288 T	27-05-1997	
			WO	9513803 A1	26-05-1995	
			US	6153615 A	28-11-2000	
			US	5880124 A	09-03-1999	
<hr/>						

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/52 A61P3/00 A61P3/02 A23L1/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>JAPANESE COLLABORATIVE STUDY GROUP OF TETRAHYDROBIOPTERIN-RESPONSIVE PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFIC: "A nation-wide study of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan" JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE, Bd. 24, Nr. Supplement 1, Juli 2001 (2001-07), Seite 28, XP008029344 39th Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; Prague, Czech Republic; September 04-07, 2001 ISSN: 0141-8955 das ganze Dokument</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-12,44

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweckelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie aufgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

16. April 2004

12.08.2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHEN UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TANAKA Y ET AL: "On-off phenomenon in a child with tetrahydrobiopterin deficiency due to 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency (BH4 deficiency)" EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS 1989 GERMANY, Bd. 148, Nr. 5, 1989, Seiten 450-452, XP008029347 ISSN: 0340-6199 Seite 452, Spalte 2, Absatz 2 - Absatz 3 -----	1-12,44
A	FURUKAWA, Y. ET AL: "Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia" NEUROLOGY (1999), 53(5), 1032-1041, XP008029137 Seite 1039, Spalte 1, Absatz 2 Seite 1040, Spalte 1, Absatz 2 -----	1-12,44
X	MILLER, L. ET AL: "Role of hydroxylase cofactor in regulating dopamine synthesis: relevance to neurological disorders" DOPAMINERGIC SYST. THEIR REGUL., [PROC. SYMP.] (1986), MEETING DATE 1984, 471-3. EDITOR(S): WOODRUFF, GEOFFREY N.;POAT, J. A.; ROBERTS, PETER J. PUBLISHER: VCH, WEINHEIM, FED. REP. GER., XP008029132 Zusammenfassung Seite 472, Absatz 2 -----	1-12,44
X	DISSING I C ET AL: "TETRAHYDROBIOPTERIN AND PARKINSON'S DISEASE" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, Bd. 79, Nr. 6, 1989, Seiten 493-499, XP008029335 ISSN: 0001-6314 Seite 493, Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 14 -----	1-13,44
X	US 4 778 794 A (HAYAISHI OSAMU ET AL) 18. Oktober 1988 (1988-10-18) Seite 3, Absatz 4 - Absatz 6 -----	1-18,24, 25
X	US 2002/052374 A1 (MOSER RUDOLF ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Beispiel 10 Ansprüche 1,45,46 -----	14-18
X	WO 95/13803 A (CORNELL RES FOUNDATION INC) 26. Mai 1995 (1995-05-26) Seite 14, Absatz 1 Seite 7, Absatz 3 Seite 32, Absatz 4 -----	1-14,44
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14262

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HEITZER: "tetrahydrobiopterin improves..." DIABETOLOGIA, Bd. 43, Seiten 1435-1438, XP001189711 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-18, 20-25, 44 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058268 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/52**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/014262**

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Dezember 2003 (15.12.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**
(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
(30) Angaben zur Priorität:
102 60 263.8 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BIOCERATES LIFE SCIENCES GMBH [AT/AT]**; Innrain 66, A-6020 Innsbruck (AT).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **MUNTAU-HEGER, Ania** [DE/DE]; Kobellstrasse 2, 80336 München (DE). **ROSCHER, Adelbert, A.** [AT/DE]; Westerholzstrasse 16, 81245 München (DE).

(74) Anwalt: **WINTER BRANDL FÜRNISS HÜBNER RÖSS KAISER POLTE - PARTNERSCHAFT**; Patent- und Rechtsanwaltskanzlei, Alois-Steinecker-Strasse 22, 85354 Freising (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): **ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: **30. September 2004**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF VON TETRAHYDROBIOPTERINE DERIVATIVES IN THE TREATMENT AND NUTRITION OF PATIENTS WITH AMINO ACID METABOLIC DISORDERS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TETRAHYDROBIOPTERINDERIVATEN ZUR BEHANDLUNG UND ERNÄHRUNG VON PATIENTEN MIT AMINOSÄURESTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of tetrahydrobiopterine and the derivatives thereof in the production of a medicament to improve protein tolerance for the treatment of diseases arising from an amino acid metabolic disorder, e.g. hyperphenylalaninemia. The invention also relates to a composition which contains tetrahydrobiopterine or derivatives thereof in addition to a special mixture of amino acids. The invention can, for instance, be used as a food which is low in phenylalanine in the complete nutrition of hyperphenylalaninemic patients. Tests carried out within the context of said invention revealed that by treating patients who had phenylalanine concentrations of more than 200 μmol/l in their blood with tetrahydrobiopterine, it was possible to reduce the concentrations of phenylalanine by 37 % to 92 %.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Tetrahydrobiopterin und seinen Derivaten zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Proteinintoleranz zur Behandlung von Erkrankungen als Folge eines gestörten Aminosäurestoffwechsels, z.B. der Hyperphenylalaninämie. Die Erfindung betrifft ferner eine Zusammensetzung, welche Tetrahydrobiopterin oder Derivate davon sowie eine spezielle Aminosäuremischung enthält. Diese kann beispielsweise als phenylalaninarmes Spezialnahrungsmittel zur vollständigen Ernährung von hyperphenylalaninämischen Patienten eingesetzt werden. Bei den Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich herausgestellt, dass durch Tetrahydrobiopterin-Behandlung von Patienten, die Phenylalaninkonzentrationen über 200 μmol/l im Blut aufwiesen, sich deren Phenylalaninkonzentrationen um 37 bis 92 % reduzierten.

WO 2004/058268 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14262A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/52 A61P3/00 A61P3/02 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JAPANESE COLLABORATIVE STUDY GROUP OF TETRAHYDROBIOPTERIN-RESPONSIVE PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFIC: "A nation-wide study of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan"</p> <p>JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE, vol. 24, no. Supplement 1, July 2001 (2001-07), page 28, XP008029344 39th Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; Prague, Czech Republic; September 04-07, 2001 ISSN: 0141-8955 the whole document</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-12, 44

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

16 April 2004

12.08.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14262

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANAKA Y ET AL: "On-off phenomenon in a child with tetrahydrobiopterin deficiency due to 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency (BH4 deficiency)" EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS 1989 GERMANY, vol. 148, no. 5, 1989, pages 450-452, XP008029347 ISSN: 0340-6199 page 452, column 2, paragraph 2 - paragraph 3	1-12,44
A	FURUKAWA, Y. ET AL: "Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia" NEUROLOGY (1999), 53(5), 1032-1041, XP008029137 page 1039, column 1, paragraph 2 page 1040, column 1, paragraph 2	1-12,44
X	MILLER, L. ET AL: "Role of hydroxylase cofactor in regulating dopamine synthesis: relevance to neurological disorders" DOPAMINERGIC SYST. THEIR REGUL., [PROC. SYMP.] (1986), MEETING DATE 1984, 471-3. EDITOR(S): WOODRUFF, GEOFFREY N.;POAT, J. A.; ROBERTS, PETER J. PUBLISHER: VCH, WEINHEIM, FED. REP. GER., XP008029132 abstract page 472, paragraph 2	1-12,44
X	DISSING I C ET AL: "TETRAHYDROBIOPTERIN AND PARKINSON'S DISEASE" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, vol. 79, no. 6, 1989, pages 493-499, XP008029335 ISSN: 0001-6314 page 493, column 1, line 1 - column 2, line 14	1-13,44
X	US 4 778 794 A (HAYASHI OSAMU ET AL) 18 October 1988 (1988-10-18) page 3, paragraph 4 - paragraph 6	1-18,24, 25
X	US 2002/052374 A1 (MOSER RUDOLF ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) example 10 claims 1,45,46	14-18
X	WO 95/13803 A (CORNELL RES FOUNDATION INC) 26 May 1995 (1995-05-26) page 14, paragraph 1 page 7, paragraph 3 page 32, paragraph 4	1-14,44

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14262

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HEITZER: "tetrahydrobiopterin improves..." DIABETOLOGIA, vol. 43, pages 1435-1438, XP001189711 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14262

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-18, 20-25, 44 (partly)

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14262

PCT/ISA/210

Continuation of Box I.2

Claims No. :-

Claims 1-13 and 44 for a second medical indication are not admissible under EPC Article 84. The therapeutic application is functionally defined by an action mechanism ("diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions caused by the reduced cellular availability of catecholamines", "use as chaperone"), and this does not permit a practical use in the form of a defined, actual therapy of a pathological disorder (disease) (C-IV, 4.2).

This objection could be overcome either by including in the claims a list of the pathological disorders (diseases) mentioned in the application or by supplying proof that means are available to help a person skilled in the art to ascertain what further disorders are covered by the functional definition (C-III, 6.5).

In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, namely the parts that relate to orthostatic hypotension and muscular dystonia.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

Continuation of Box II

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-18, 20-25, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions caused by the reduced cellular availability of catecholamines, in particular orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome) and muscular dystonia, and their pharmaceutical compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14262

2. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely neurotransmitter disorders, in particular schizophrenia

3. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely phenylketonuria

4. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely skin pigmentation disorders, in particular vitiligo

5. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions caused by the reduced cellular availability of dopamine or serotonin resulting from tyrosine hydroxylase or tryptophan hydroxylase deficiency, in particular parkinsonism, depressive diseases, dystonic movement disorders

6. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions with reduced NO synthase activity, such as endothelial dysfunction

7. Claims: 1-12, 44 (partially)

use of tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin for treating diseases which result from a disturbed amino acid metabolism, namely conditions with reduced NO synthase activity, such as reduced immunity to infection

8. Claims: 13-18, 20-25 (partially), 19, 26-42

foodstuff supplements which contain tetrahydrobiopterin derivatives or tetrahydrobiopterin, except for the above-mentioned pharmaceutical compositions

9. Claim: 43

diagnostic means for diagnosing tetrahydrobiopterin sensitivity

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14262

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4778794	A	18-10-1988	JP	1715473 C		27-11-1992
			JP	3080127 B		24-12-1991
			JP	61277618 A		08-12-1986
			AT	73331 T		15-03-1992
			DE	3684190 D1		16-04-1992
			EP	0209689 A2		28-01-1987
			US	4920122 A		24-04-1990
<hr/>						
US 2002052374	A1	02-05-2002	US	2003216400 A1		20-11-2003
<hr/>						
WO 9513803	A	26-05-1995	US	5877176 A		02-03-1999
			AU	1038595 A		06-06-1995
			CA	2176143 A1		26-05-1995
			EP	0729355 A1		04-09-1996
			JP	9505288 T		27-05-1997
			WO	9513803 A1		26-05-1995
			US	6153615 A		28-11-2000
			US	5880124 A		09-03-1999
<hr/>						

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/52 A61P3/00 A61P3/02 A23L1/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>JAPANESE COLLABORATIVE STUDY GROUP OF TETRAHYDROBIOPTERIN-RESPONSIVE PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFIC: "A nation-wide study of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan" JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE, Bd. 24, Nr. Supplement 1, Juli 2001 (2001-07), Seite 28, XP008029344 39th Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; Prague, Czech Republic; September 04-07, 2001 ISSN: 0141-8955 das ganze Dokument</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-12,44

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konsolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
16. April 2004	12.08.2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TANAKA Y ET AL: "On-off phenomenon in a child with tetrahydrobiopterin deficiency due to 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency (BH4 deficiency)" EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS 1989 GERMANY, Bd. 148, Nr. 5, 1989, Seiten 450-452, XP008029347 ISSN: 0340-6199 Seite 452, Spalte 2, Absatz 2 - Absatz 3 -----	1-12,44
A	FURUKAWA, Y. ET AL: "Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia" NEUROLOGY (1999), 53(5), 1032-1041, XP008029137 Seite 1039, Spalte 1, Absatz 2 Seite 1040, Spalte 1, Absatz 2 -----	1-12,44
X	MILLER, L. ET AL: "Role of hydroxylase cofactor in regulating dopamine synthesis: relevance to neurological disorders" DOPAMINERGIC SYST. THEIR REGUL., [PROC. SYMP.] (1986), MEETING DATE 1984, 471-3. EDITOR(S): WOODRUFF, GEOFFREY N.;POAT, J. A.; ROBERTS, PETER J. PUBLISHER: VCH, WEINHEIM, FED. REP. GER., XP008029132 Zusammenfassung Seite 472, Absatz 2 -----	1-12,44
X	DISSING I C ET AL: "TETRAHYDROBIOPTERIN AND PARKINSON'S DISEASE" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA, Bd. 79, Nr. 6, 1989, Seiten 493-499, XP008029335 ISSN: 0001-6314 Seite 493, Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 14 -----	1-13,44
X	US 4 778 794 A (HAYAISHI OSAMU ET AL) 18. Oktober 1988 (1988-10-18) Seite 3, Absatz 4 - Absatz 6 -----	1-18,24, 25
X	US 2002/052374 A1 (MOSER RUDOLF ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Beispiel 10 Ansprüche 1,45,46 -----	14-18
X	WO 95/13803 A (CORNELL RES FOUNDATION INC) 26. Mai 1995 (1995-05-26) Seite 14, Absatz 1 Seite 7, Absatz 3 Seite 32, Absatz 4 -----	1-14,44
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HEITZER: "tetrahydrobiopterin improves..." DIABETOLOGIA, Bd. 43, Seiten 1435-1438, XP001189711 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/14262**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-18, 20-25, 44 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.